

Análise das Alterações entre os Consensos sobre a Infecção HPV de 2011 e 2014 da Sociedade Portuguesa de Ginecologia

Cristiana Fernandes Silva

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM **MEDICINA**

2017

Análise das Alterações entre os Consensos sobre a Infecção HPV de 2011 e 2014 da Sociedade Portuguesa de Ginecologia

Estudante: Cristiana Fernandes Silva

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto (ICBAS-UP)

Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nº 228, 4050-313

Orientadora: Susana Maria Correia Marta Moutinho

Título profissional: Assistente Hospitalar em Ginecologia-Obstetrícia e Assistente da Unidade Curricular de Ginecologia do ICBAS/CHP

Resumo

Introdução

O vírus do papiloma humano (HPV) causa, virtualmente, todos os câncros do colo do útero mundialmente, cerca de 90% das verrugas genitais ou condiloma acuminado e é, ainda, encontrado em 85% dos câncros anais, 50% dos câncros do pénis, vulva e vagina e numa percentagem crescente dos câncros da cabeça e pescoço. Baseando-se na associação etiológica entre a infeção persistente por HPV carcinogénico e cancro do colo do útero e as suas lesões precursoras imediatas, uma medida preventiva da doença do colo do útero é a vacinação contra HPV. O cancro do colo do útero é o terceiro mais comum mundialmente e o rastreio com citologia e teste de HPV reduziram a sua incidência em 70% ou mais.

Objetivos

Leitura e análise dos Consensos sobre a Infeção HPV da Sociedade Portuguesa de Ginecologia, identificando as principais alterações e, através da revisão bibliográfica sobre a infeção HPV e sobre o rastreio do cancro do colo do útero, compreender e fundamentar as alterações constatadas.

Metodologia

A informação foi obtida através da plataforma online PubMed e UpToDate com as palavras-chaves infracitadas e foram selecionados os artigos mais atuais e pertinentes.

Conclusões

O entendimento da epidemiologia, ciclo de vida, virulência, história natural e ligação a patologia oncológica do vírus HPV, bem como apreender as recomendações relativas à vacinação, às diferentes técnicas de rastreio, sua interpretação e à atuação face a diferentes resultados citológicos, permite compreender o papel do clínico no desenvolvimento do conhecimento e a decisão entre um tratamento mais agressivo *versus* menos interventivo, com o intuito de não lesar as doentes e evitando o sobretratamento das mesmas.

Palavras-chave: infeção HPV, rastreio do cancro do colo do útero

Abstract

Background

Human Papillomavirus (HPV) is the cause of almost all cervical cancer in the world, approximately 90% of anogenital warts are related to infection by HPV and HPV is found in 85% of anal cancer and in 50% of penile, vulvar, and vaginal cancers, and it is increasingly found in a subset of head and neck cancer. Based on the etiologic link between persistent carcinogenic HPV infection of the cervix and cervical cancer and its immediate precursor lesions one approach for the prevention of cervical disease is HPV vaccination. Cervical cancer is the third most common worldwide and the screening with cytology and HPV test reduced his incidence in 70% or more.

Objectives

To analyze the last two Agreements on HPV Infection by the Portuguese Society of Gynecology, identify the main changes and research about the subject in order to understand and explain those changes.

Methods

The information was selected online on PubMed and UpToDate using keywords mentioned next. The articles were selected based on their importance and date of publication.

Conclusions

Understanding HPV epidemiology, life cycle, virology, natural history and linkage to oncologic diseases, as well as learning the recommendations on vaccination, screening techniques and interpretation and how to treat and follow-up different women based on their cytology results is very important to understanding the role of the clinicians and their choice of more aggressive versus more conservative treatment in order to protect their patients from overtreatment.

Keywords: HPV infection, screening of cervical cancer

Índice

Introdução.....	- 6 -
Alterações entre os Consensos	- 14 -
Rastreio Populacional	- 14 -
Citologia não-satisfatória.....	- 15 -
Citologia NILM e HPV +	- 16 -
Citologia ASC-US.....	- 17 -
Citologia LSIL.....	- 18 -
Citologia ASC-H	- 20 -
Citologia HSIL	- 20 -
Citologia AGC	- 22 -
Células endometriais atípicas	- 23 -
Células glandulares atípicas: endocervicais, endometriais, não especificadas (AGC-NOS)	- 24 -
Adenocarcinoma.....	- 24 -
Atuação face a diagnóstico histológico de CIN 1	- 25 -
Atuação face a diagnóstico histológico de CIN 2 e CIN 3.....	- 27 -
Conclusão.....	- 28 -
Referências Bibliográficas	- 29 -

Introdução

O vírus do papiloma humano (HPV) é um vírus com duas cadeias de ácido desoxirribonucleico (ADN) com especificidade para determinados tecidos e espécie, infectando apenas células epiteliais de seres humanos.^{1,2}

Existem mais de cem tipos de HPV, que podem ser divididos em cutâneos ou mucosos, de acordo com o seu tropismo tecidual como, por exemplo, os tipos HPV 1 e HPV 2 têm predileção pelo tecido cutâneo, estando associados a verrugas comuns das mãos ou plantares. Num estudo em que foram reanalisadas peças cirúrgicas que previamente apresentaram um resultado negativo para o teste HPV pelo SPF10/DEIA concluiu-se, primeiro, que SPF10/DEIA é muito sensível uma vez que apenas 2,1% dos resultados se provaram ser falsos negativos, em segundo lugar que embora ADN dos HPV cutâneos possa ser detetado em amostras de cancro, a sua contribuição relativa permanece *minor* e deve ser negligenciada para efeitos de vacinação e rastreio e, terceiro que a contribuição dos HPV cutâneos para a malignidade não é garantida, sendo necessários estudos para elucidar esta questão.^{1,3}

Em relação aos tipos de HPV com tropismo para a mucosa, urge referir que mais de quarenta genótipos infectam o trato genital inferior feminino e, aproximadamente, quinze tipos são os agentes causais de todos os cancros do colo do útero mundialmente, sendo conhecidos como tipos de HPV carcinogénicos, de alto risco (HR-HPV) ou associados a cancro, como, por exemplo, o HPV 16 causa cerca de 60% e o HPV 18 cerca de 10% dos cancros do colo do útero. Os HR-HPV são, também, responsáveis pelo desenvolvimento de outros cancros anogenitais e orofaríngeos, sendo encontrado em 85% dos cancros anais, 50% dos cancros do pénis, vulva e vagina e numa percentagem crescente dos cancros da cabeça e pescoço. O cancro anogenital e orofaríngeo representa pelo menos 5% de todos os cancros mundialmente. Os HPV de baixo risco, como o HPV 6 e HPV 11 causam aproximadamente 90% das verrugas genitais ou condiloma acuminado.^{1,2,4,9}

O HPV é um vírus pequeno, não envolvido por cápsula e com cápside a envolver o genoma circular com 8Kb de 8 genes incluindo para duas proteínas encapsulares estruturais, L1 e L2 – a proteína L1, expressa de forma

recombinante em cultura celular e na ausência de genoma viral forma uma partícula *virus-like* (VLP), que é o imunogénico usado nas vacinas; a proteína L2 é uma proteína menor que, juntamente com L1, medeia a capacidade do HPV infectar as células. O ciclo de vida do vírus está integralmente ligado à diferenciação epitelial – como à maturação do queratinócito, por exemplo. A infecção inicial das células ocorre por roturas microscópicas do epitélio e os virions ligam-se às células por proteoglicanos de sulfato de heparano específicos para o tecido. Produtos de genes específicos são transcritos a diferentes níveis de diferenciação do queratinócito, sendo os genes de L1, L2 transcritos num nível mais superficial e, após descamação celular, os virions são libertados para uma nova ronda de infecção. Os genes E6 e E7 do HPV 16 e HPV 18 parecem ter um papel particularmente importante no desenvolvimento de malignidade através de interações das suas proteínas respetivas com o supressor tumoral p53 e retinoblastoma (Rb).^{1,5}

A carcinogénese dos genótipos de alto risco resulta primariamente da atividade das oncoproteínas E6 e E7, que afetam as vias regulatórias do crescimento. A maioria das infeções HPV, incluindo as infeções pelos tipos carcinogénicos, desaparece em 6 a 12 meses até dois anos, no entanto a persistência de HPV de alto risco pode transitar de uma infeção produtiva (produção de vírus com desenvolvimento de lesões pré-cancerosas) para uma infeção abortiva ou transformante, após a qual o cancro se desenvolve, depois de uma acumulação tipicamente lenta de mutações genéticas nas células do hospedeiro. É, então, necessário clarificar-se que lesões pré-cancerosas progridem e quais não progridem, pois se a maioria dessas lesões forem tratadas, há uma percentagem de tratamentos invasivos e deletérios que não deveriam ser efetuados, resultando em sobretratamento de algumas mulheres. Atualmente, emerge um novo paradigma da carcinogénese do cancro do colo do útero que substitui o modelo patológico anterior da progressão de alterações morfológicas de baixo grau para lesões de alto grau e pode ser resumido em aquisição do HPV, persistência (*versus* resolução espontânea), progressão de infeção persistente para lesão pré-cancerosa e invasão local.^{1,6}

As infeções virais produtivas levam a alterações cervicais classificadas de acordo com o aspeto (citologia e histologia) e pela gravidade (ligeira, moderada ou severa). Alterações ligeiras a moderadas são classificadas pela citologia

como lesões pavimentosas de baixo grau (LSIL) ou pela histologia como neoplasia intraepitelial do colo do útero de grau 1 (CIN1), enquanto lesões pré-cancerosas são classificadas na citologia como lesões pavimentosas de alto grau (HSIL) ou na histologia como CIN2 ou CIN3.¹

A correlação entre achados citológicos do esfregaço e o resultado histológico, nos casos em que os achados citológicos devem ser verificados histologicamente, é um componente integral do programa de rastreio para o cancro do colo do útero. Na maior parte dos casos há uma boa correlação, mas em alguns casos há uma discrepância no grau de severidade da neoplasia intraepitelial do colo do útero (CIN) ou o resultado histológico é negativo para alterações. As razões para esta falta de correlação podem ser o facto de a amostra ser insuficiente ou interpretação errada dos achados individuais. Apesar dos achados das seções hematoxilina-eosina serem considerados o *gold standard* na avaliação histológica, é bem sabido que a concordância entre observadores nestas preparações é apenas moderada. Uma melhoria significativa parece emergir, primeiro, pela classificação das lesões precursoras de cancro do colo do útero em lesão de alto grau ou lesão de baixo grau e, depois, pela aplicação de biomarcadores específicos, em particular p16 e Ki67, de acordo com as recomendações do projeto LAST (lower anogenital squamous terminology standardization). Os biomarcadores p16 e Ki67 devem ser usados no diagnóstico diferencial entre alterações reativas ou reparadoras e para diferenciação adicional de CIN2. Ainda está por esclarecer se o p16 poderá ser um marcador com valor prognóstico para lesões de baixo grau.⁷

O HPV pode ser detetado por vários testes, alguns já comercializados e frequentemente utilizados na prática clínica e outros ainda em estudo de eficácia. Um grupo alemão desenvolveu um estudo comparativo entre um novo sistema de teste baseado em espectrometria de massa (EM) para a deteção da infeção HPV em amostras de tecido fixadas com formalina e inclusas em parafina (FFPE) e entre dois sistemas baseados na hibridização (kit HPV 3.5 LCD-array e EuroArrayHPV), tendo concluído que o sistema baseado em EM é altamente sensível e fiável, bem como apresenta uma boa relação custo-eficácia, representando assim uma tecnologia apropriada para a deteção das infeções de HPV em amostras de tecido em FFPE.⁸

Estudos emergentes referem-se à sequenciação de nova geração e afirmam que providencia agora as ferramentas para caracterizar as alterações genómicas das células cancerígenas e que pode determinar com precisão o estadio físico do HPV nessas células, podendo ter um papel importante na escolha de que lesões precursoras tratar, pois vão progredir e que lesões não tratar, pois vão regredir espontaneamente, no entanto mais estudos nesta área são necessários.⁹

A maior parte das pessoas sexualmente ativas vão ter HPV detetável pelo menos uma vez durante a vida e certos autores acreditam que virtualmente todos os adultos sexualmente ativos já foram infetados pelo HPV, já que, a maioria das infeções são transientes e há mais de quarente tipos que infetam o trato genital inferior. Aproximadamente catorze milhões de pessoas são infetadas anualmente e setenta e nove milhões de pessoas têm infeção persistente. Infeções por HPV são comuns e transmitidas por contacto direto. O HPV é transmitido frequentemente entre parceiros e a transmissão tem sido mais frequente de mulheres para homens do que de homens para mulheres.^{1,6,10}

Globalmente o HPV é a infeção sexualmente transmitida (IST) mais comum e, como as outras IST, o pico da prevalência tipicamente ocorre na primeira década depois do início da atividade sexual, normalmente entre os 15 e 25 anos, nos países desenvolvidos. Um segundo pico de prevalência tem sido observado em algumas mulheres pós-menopáusicas, embora nem a sua origem (nova infeção ou reativação), nem a sua importância clínica (risco de malignidade) estejam ainda claras. Há evidência crescente do HPV poder entrar num estado latente e de reativação viral em mulheres mais velhas, no entanto é desconhecido se todas ou algumas infeções se tornam latentes ou se a reativação comporta risco significativo de cancro.^{1,6}

A infeção escapa ao sistema imunitário por vários mecanismos, nem todos os detalhes moleculares sendo conhecidos. O vírus pode provocar uma tolerância imunitária que facilita a persistência, por infetar apenas células da camada basal do epitélio do colo do útero, por expressão limitada de proteínas virais até estadios mais tardios de diferenciação epitelial ou por supressão mediada pelo vírus de proteínas pro-inflamatórias que ativam linfócitos T citotóxicos. Nas mulheres com infeção HPV e CIN, parece haver uma redução no número e alteração da distribuição fenotípica das células de Langerhans

(apresentadoras de antígenos). Nota-se a associação entre menos células CD4 e CD8 citotóxicas contra antígenos HPV e a infecção e a doença do colo do útero. A melhor evidência da importância geral da resposta imune na história natural do HPV é a informação de estudos de ligação entre a incidência de cancro em populações com o vírus da imunodeficiência humana ou com síndrome de imunodeficiência adquirida (VIH/SIDA) e em transplantados – há um aumento do risco de cancros associados ao HPV em ambas as populações, sendo, nos doentes com VIH, inversamente proporcional à contagem CD4.¹

A prevalência de outros cancros anogenitais que não o cancro do colo do útero é muito baixa nos rastreios populacionais, no entanto a incidência de cancro anal é alta nos homens com VIH e nos homens com relações sexuais com outros homens (MSM), sugerindo a consideração de medidas de deteção precoce específicas nesta população, contudo não existe evidência suficiente para recomendar o rastreio de cancro anal por rotina com anoscopia e citologia anal em pessoas com VIH/SIDA ou em MSM sem VIH, sendo o exame proctológico o recomendado. Outros sistemas de saúde consideram começar um rastreio primário à infecção HPV.^{10,11}

O cancro do colo do útero é o terceiro mais comum mundialmente e embora o rastreio com citologia e teste de HPV tenham reduzido a sua incidência em 70% ou mais, continua a ser uma causa de morte principal nos países onde o rastreio não foi eficazmente implementado. Baseando-se na associação etiológica entre a infecção persistente por HPV carcinogénico e cancro do colo do útero e as suas lesões precursoras imediatas, uma medida preventiva da doença do colo do útero é a vacinação contra HPV.^{1,2}

Em Portugal a vacinação contra o HPV é recomendada por rotina a mulheres com 11 a 12 anos, bem como a homens até aos 21 anos e a mulheres até aos 26 anos que não foram vacinados previamente e recomendada também a MSM, pessoas com VIH/SIDA e pessoas imunocomprometidas até aos 26 anos.^{10,11}

A FDA aprovou três vacinas que são eficientes na prevenção da infecção por HPV, essas vacinas são para 2, 4 e 9 serotipos e há evidência fidedigna da sua segurança. Nos EUA, a vacina é recomendada para indivíduos do género masculino e feminino com 11-12 anos (podendo ser administrada a partir dos 9 anos e, ainda, a mulheres e homens até aos 26 anos). Os obstetras,

ginecologistas e outros prestadores de cuidados de saúde devem reforçar perante os pais e utentes os benefícios e segurança da vacina.¹²

Estima-se que a vacina bivalente e a quadrivalente possam prevenir cerca de metade das lesões pré-cancerosas de alto grau e 70% dos cancros invasivos e a vacina quadrivalente ainda previne a maioria das verrugas.¹

A vacina 9vHPV foi aprovada pela FDA em 2014, e os seus alvos são o HPV 6, 11, 16 e 18 (alvos da vacina quadrivalente – qHPV) e mais cinco genótipos de HR-HPV (HPV 31, 33, 45, 52 e 58). Numa revisão sistemática de 227 ensaios clínicos randomizados registados acerca da eficácia, imunogenicidade e segurança da 9vHPV, completos ou em evolução, verificou-se que a nova vacina gera resposta para os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 que não é inferior à vacina qHPV, apresenta uma redução de risco de doença do colo, vulva e vagina de alto grau de 96,7% e 95%, com eficácia cruzada demonstrada em homens e mulheres dos 9 aos 15 anos e homens com 16 aos 26 anos. Globalmente, a vacina tem sido bem tolerada e segura. A inclusão de mais tipos de HPV na 9vHPV oferece um enorme potencial para expandir a proteção contra a infeção HPV, no entanto o seu impacto na redução da incidência de doença relacionada com HPV vai depender muito na disponibilidade, custo e administração da vacina à população.¹³

O HPV tem um papel no desenvolvimento de neoplasias benignas e malignas em ambos os sexos. O estudo BEST II, realizado em Itália, avaliou a relação custo-eficácia de estratégias de imunização universal comparativamente à vacinação de apenas mulheres e o impacto económico da imunização nas várias doenças induzidas pelo HPV e concluiu que a vacinação universal é uma escolha com uma melhor relação custo-eficácia quando comparada com o rastreio do cancro colo do útero ou com a vacinação de apenas mulheres.¹⁴

Compreender o peso do cancro atribuído ao HPV pode impulsionar os programas de vacinação e de rastreio do cancro do colo do útero baseado no HPV. Num estudo analisado, as frações atribuíveis e contribuições relativas dos diferentes tipos de HPV foram calculadas a partir de estudos publicados sobre a prevalência da infeção por HPV em tecidos neoplásicos e mapas da incidência de cancros atribuíveis ao HPV ajustada à idade por país foram publicados. 4,5% de todos os cancros no mundo são atribuíveis ao HPV: 8,6% em mulheres e a maior parte deles emergem na Índia e África subsariana (>20%). O cancro do

colo do útero representa 83% dos cancros atribuíveis ao HPV, dois terços desses ocorrendo em países subdesenvolvidos. As contribuições relativas do HPV 16/18 e HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 são, respetivamente, 73% e 90%. O acesso universal à vacinação é a chave para evitar a maior parte dos cancros atribuíveis ao HPV. O peso preponderante do HPV 16/18 e a possibilidade de proteção cruzada enfatizam a importância da introdução de vacinas mais baratas nos países subdesenvolvidos.¹⁵

A descoberta do carácter carcinogénico do HPV conduziu ao desenvolvimento de vacinas eficazes na prevenção e a testes sensíveis de ADN do HPV. A vacinação e o rastreio com testes de HPV, em conjunto, podem alterar dramaticamente o panorama dos cancros relacionados com o HPV e os testes HPV vão provavelmente substituir a vigilância do colo do útero através da citologia devido ao maior valor preditivo negativo do teste HPV, apesar de a implementação eficaz da vacinação e da vigilância universal continuarem a ser um desafio.⁶

Duas revisões complementares foram preparadas após a Conferência Eurogin 2015 para avaliar como o conhecimento sobre o HPV está a mudar a prática no controlo da infeção e doença pelo HPV através da vacinação e rastreio. Essas revisões focam-se no rastreio de cancros do colo do útero e anal em populações com aumento da vacinação. A introdução da vacina contra o HPV há uma década atrás levou à redução da infeção pelo HPV e de precursores de cancro em países com vasta cobertura da vacina. Na revisão defendem que, apesar da alta eficácia das vacinas contra HPV, o rastreio do cancro do colo do útero vai permanecer importante por muitas décadas. Acrescentam que muitos sistemas de saúde consideram mudar para um rastreio primário à infeção por HPV, o qual tem maior sensibilidade para precursores do cancro do colo do útero e permite alongar o intervalo de rastreio.¹¹

Os Consensos sobre a Infeção HPV da Sociedade Portuguesa de Ginecologia sofreram alterações que acompanharam a evolução do conhecimento acerca do HPV, da vacinação contra o mesmo, dos testes emergentes na deteção da infeção e acompanham os resultados de revisões sistemáticas e meta-análises acerca do rastreio do cancro do colo do útero, recidiva e prognóstico de lesões precursoras de cancro e, dessa forma, é oportuno analisar e perceber que motivou as alterações entre os dois últimos

consensos, no sentido de compreender a boa prática médica perante diferentes situações e também inferir as suas limitações e as evidências que urge adquirir através de novos estudos.

Alterações entre os Consensos

Rastreio Populacional

As adolescentes e mulheres mais novas têm certas características que as distinguem de mulheres adultas, nomeadamente, apresentarem uma maior prevalência de infeção HPV (sendo o uso do teste HPV pouco proveitoso) com uma maior taxa de resolução espontânea, elevada frequência de alterações citológicas *minor* (para as quais uma vigilância citológica sem colposcopia é suficiente) e de lesões de baixo grau com baixo grau histológico cujo prognóstico usual é a regressão completa, raras lesões CIN3 e ausência de lesões invasivas, permitindo a ausência de tratamento de doentes com CIN2, devendo essas ser seguidas com citologia e colposcopia. O rastreio cervical nas adolescentes e mulheres mais novas não é uma atitude lógica e a descoberta de lesões citológicas ou histológicas requerem um comportamento específico, nesta população particular.¹⁶

A citologia e o coteste para mulheres com idade superior ou igual a 30 anos são recomendados para a prevenção do cancro do colo do útero. Um estudo retrospectivo avaliou a eficácia do coteste em predizer o risco de CIN de alto grau durante um período de *follow-up* de 3 anos em 1.986 mulheres e constatou que o risco cumulativo a 3 anos de CIN3 foi maior nas mulheres com citologia e teste HPV positivos (12,5%), menor quando citologia negativa e HPV positivo (1,5%) e ainda menor quando ambos negativos (0,06%). O risco cumulativo a 3 anos de CIN3 foi significativamente maior nas mulheres com resultado positivo no teste HPV (4,8%), comparando com as que apresentaram resultado negativo (0,06%), assim, este estudo concluiu que o coteste é válido para estratificar o risco de CIN3 e que a vigilância por citologia e HPV a intervalos de 3 anos parece comportar menor risco de CIN3 em mulheres com inicial citologia e teste HPV negativos.¹⁷

O teste HPV permite, então, avaliar o risco de lesões de alto grau em mulheres com idade superior ou igual a 30 anos e, portanto, o novo consenso deixa de recorrer à citologia como teste preferencial e passa a incluir o teste de HPV com citologia reflexa neste grupo de mulheres. Assim, o rastreio populacional pode ser um rastreio oportunista, com citologia de 3 em 3 anos, a partir dos 21 anos e/ou pelo menos 3 anos após a coitarca e, ainda, a partir dos

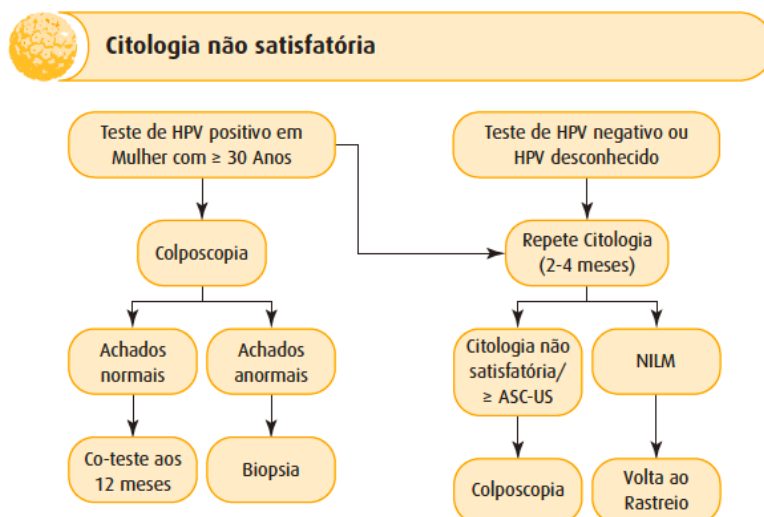
30 anos, com teste de HPV de alto risco com citologia reflexa (HPV positivo) de 5 em 5 anos; ou pode ser um rastreio organizado, sendo recomendada a citologia de 3 em 3 anos, dos 25 aos 30 anos e, após os 30 anos, teste de HPV de alto risco com citologia reflexa (HPV positivos), de 5 em 5 anos, até aos 65 anos.^{18,21}

Nas situações especiais como, nas mulheres hysterectomizadas, passa a ser recomendado o seguimento se a histerectomia foi por ou após a qual se obteve o diagnóstico de CIN2+; nas mulheres com o VIH ou com outra imunodeficiência é recomendada a citologia anual (dada a maior capacidade de o HPV infetar a célula basal do epitélio do colo do útero e, também, de a infeção, nestas mulheres, estar associada a maior risco de lesões pré-cancerosas e cancro); nas mulheres grávidas preconiza-se a citologia após o parto, se apresentou uma citologia normal nos últimos 5 anos.^{18,21}

Citologia não-satisfatória

No Consenso de 2011 perante uma citologia não-satisfatória, não se considerava analisar a positividade ou não ao teste HPV, apenas se referia que a classificação do esfregaço citológico em insatisfatório para avaliação está, geralmente, relacionada com colheita deficiente e, assim, se o resultado citológico for considerado insatisfatório deve-se repetir citologia ao fim de 3 meses e se mantiver o mesmo resultado, dada a possibilidade de dificuldade técnica na colheita (septo vaginal, estenose do orifício externo) é preferível orientar para Unidade de Patologia Cervical. No caso de se verificarem alterações celulares reativas associadas a inflamação, sendo essas alterações, geralmente, sem carácter oncológico, era recomendada a repetição da citologia ao fim de três meses e na hipótese de o resultado ser o mesmo, pelo risco aumentado de CIN1 (20,9%) e de CIN2 e 3 (6,9%), dever-se-ia orientar para colposcopia.²⁰

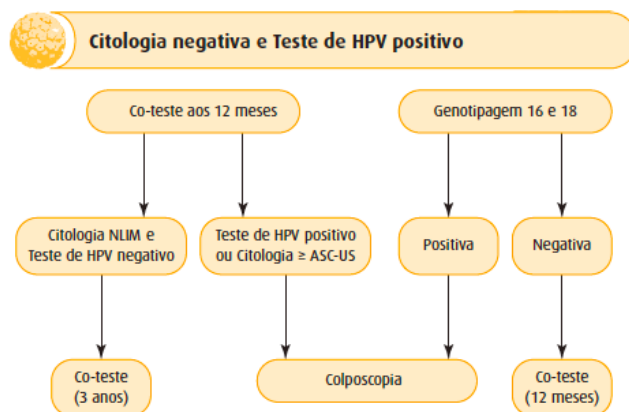
No Consenso de 2014, integra-se o conhecimento acerca do teste HPV, pois caso estejamos perante uma mulher com idade igual ou superior a 30 anos e com teste HPV positivo, essa deverá ser orientada para colposcopia; se o resultado do teste for negativo ou desconhecido pode-se repetir citologia em 2 a 4 meses. Novas evidências vieram demonstrar que o teste HPV é uma estratégia mais eficiente na triagem destas mulheres, pelo que é considerado adequado.²¹



Citologia NILM e HPV +

Este resultado emergiu com a prática do estudo citológico simultâneo ao teste de HPV (coteste) e da realização de rastreio com o teste de HPV como primeira avaliação, seguido de triagem citológica dos casos HPV positivos. Ainda não existe consenso global para a sua abordagem, embora seja reconhecido o risco superior de desenvolvimento de lesões CIN2+ nestas mulheres em relação às mulheres com teste HPV negativo. Assim, é preciso encontrar um ponto de equilíbrio entre o risco de intervir sobre uma infecção transitória e o de negligenciar um verdadeiro processo pré-maligno.^{19, 21}

No consenso de 2011, dever-se-ia desvalorizar o resultado supracitado em mulheres com menos de 21 anos, já no novo consenso apenas se valoriza nas mulheres com idade igual ou superior a 30 anos e, nestas, a colposcopia deixa de ser a opção de primeira linha, numa tentativa de diminuir as intervenções desnecessárias e passam a ser opções válidas a repetição de coteste aos 12 meses e a genotipagem HPV 16 e HPV 18, sendo que esta permite a estratificação de risco mais precisa. Na ausência de alterações no coteste aos 12 meses, repete coteste aos 3 anos. Se no teste HPV se obtiver novamente um resultado positivo ou se na citologia se observarem células pavimentosas atípicas de significado indeterminados ou mais graves (≥ASC-US) ou se a genotipagem HPV 16 e HPV 18 for positiva, a mulher em questão deverá ser referenciada para colposcopia. Na genotipagem negativa deve-se repetir coteste aos 12 meses.^{20,21}



Nas mulheres com idades compreendidas entre os 21 e os 29 anos continua a ser recomendado o coteste aos 12 meses.^{20,21}

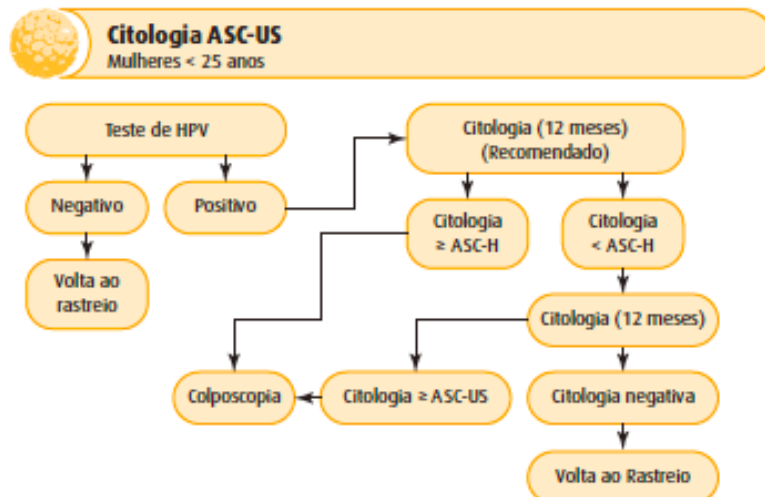
Citologia ASC-US

A presença de células pavimentosas atípicas de significado indeterminado é um dos resultados citológicos mais comuns, representando cerca de 5% de todos os resultados e apresentando um baixo risco de CIN3+, sendo esse risco, no caso de HPV desconhecido, equivalente ao encontrado em mulheres rastreadas com citologia, quando esta é negativa e é ligeiramente superior ao observado nos casos com citologia negativa e HPV positivo e, se HPV positivo, o risco é equivalente ao registado para os casos de LSIL. Assim, se HPV positivo está recomendada a colposcopia imediata. Quando o HPV é desconhecido podem ser consideradas as seguintes opções:

- Teste HPV (reflexo), seguido de colposcopia para os casos positivos pois reduz o número de colposcopias sem perda de sensibilidade diagnóstica para CIN2+ – opção recomendada
- Repetição de citologia (ou coteste) em 12 meses, opção reservada para as situações em que o teste de HPV não está disponível. Caso se venha a verificar um resultado \geq ASC-US e/ou HPV positivo é recomendada a colposcopia.^{18,19,21}

No Consenso de 2011 era recomendada a colposcopia como uma opção inicial e novamente observa-se uma tentativa de redução de intervenções e do sobretratamento.^{20,21}

Nas mulheres entre os 21-24 anos deve-se ser o menos interventivo possível e valorizar o resultado de teste de HPV, se esse for negativo, voltando a mulher ao rastreio populacional, uma vez que, como referido anteriormente, um resultado HPV positivo nesta faixa etária pode representar uma infecção transitória.^{18,19}



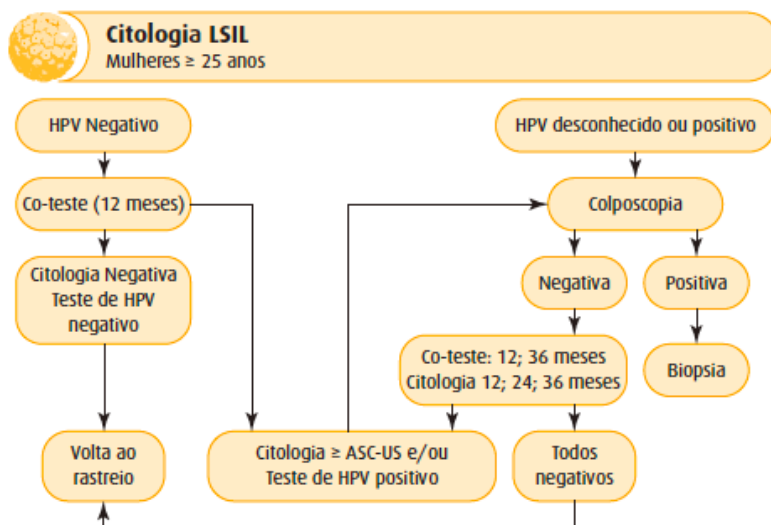
Na mulher grávida a abordagem é semelhante à população em geral e de acordo com o grupo etário e se a colposcopia está indicada, é adequado diferi-la para 6 semanas após o parto, ao contrário de 8 semanas como referido no Consenso de 2011.^{20,21}

Na mulher pós-menopáusica a citologia ASC-US deve ser sempre valorizada e, se HPV positivo, está indicada a colposcopia, se HPV negativo, pode-se repetir coteste aos 12 meses (que permite um maior intervalo de vigilância) ou repetir a citologia aos 6 e 12 meses. Neste grupo de mulheres, emerge a dúvida acerca de reativação ou nova infecção HPV e da sua importância clínica, pelo que mais estudos permitirão esclarecer qual a atitude mais acertada.²¹

Citologia LSIL

Perante um resultado citológico LSIL o teste de HR-HPV não era recomendado no Consenso de 2011, uma vez que 85% das mulheres com citologia LSIL apresentariam positividade HPV com os testes de captura híbrida utilizados. Com os testes de HPV de alto risco de nova geração, cuja especificidade é superior ao previamente utilizados, a positividade do HPV, nos casos de LSIL parece ser mais baixa, entre os 69% e os 71,2%. Salienta-se

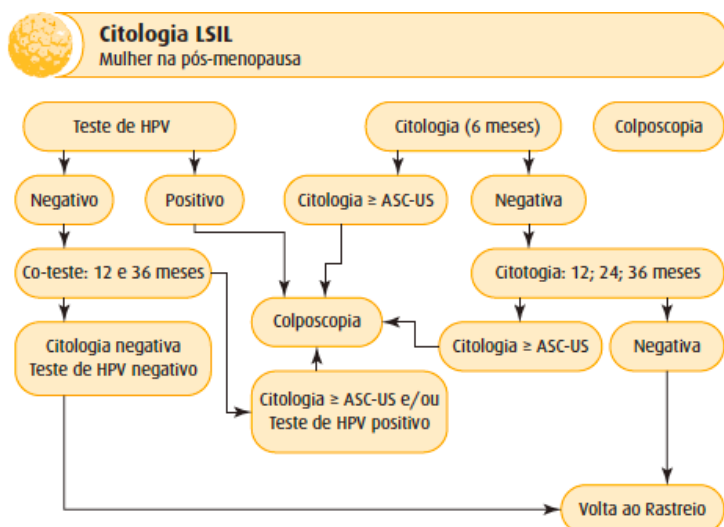
ainda que os casos de LSIL diminuem com a idade e que a prevalência de HR-HPV nestas mulheres também baixa com a idade, sendo o HPV positivo em cerca de 56% das mulheres. Assim, enquanto que no Consenso anterior a colposcopia era recomendada em todas as mulheres com citologia LSIL, atualmente, a colposcopia está recomendada em todas as mulheres com citologia LSIL e HPV desconhecido ou positivo e o coteste aos 12 meses é recomendado no casos de HPV negativo.^{18,19,21}



No novo Consenso acrescenta-se a avaliação de mulheres entre os 21 e os 24 anos com citologia LSIL, sendo recomendada a citologia aos 12 meses e inadequada a colposcopia. A colposcopia apenas está recomendada se o novo resultado citológico for a presença de células pavimentosas atípicas, sem excluir lesão intraepitelial de alto grau ou mais graves (\geq ASC-H) aos 12 meses ou \geq ASC-US aos 24 meses. É, como anteriormente explicado, inadequada avaliação com teste de HPV.²¹

Nas mulheres grávidas está recomendada realização de colposcopia, sendo adequado diferi-la para 6 semanas após o parto, ao contrário das 8 semanas referidas no consenso anterior. Se a mulher tem idade entre os 21 e os 24 anos deve-se repetir citologia 6 semanas depois do parto.^{18,21}

Na mulher na pós-menopausa são consideradas válidas as três opções: teste de HPV (já que neste grupo etário verifica-se uma percentagem inferior de casos HPV positivos), citologia aos 6 meses e colposcopia.^{18,21}



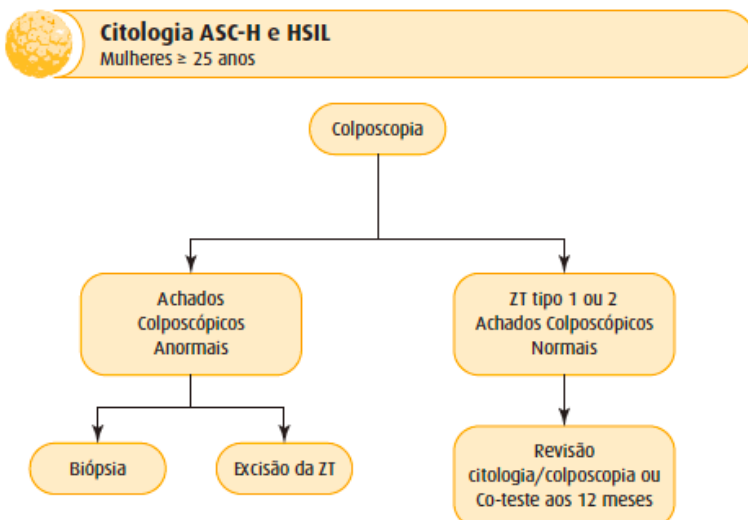
Citologia ASC-H

A prevalência de lesões de CIN2+ em mulheres com citologia ASC-H varia entre 50% a 70%, sendo maior nas mulheres com idade superior a 30 anos. O teste HPV é inadequado para a avaliação de mulheres com citologia ASC-H, dada a elevada taxa de positividade para o HPV de alto risco. Dessa forma, a colposcopia está recomendada em todas as mulheres, mesmo perante um teste de HPV negativo, nomeadamente nas mulheres com idade compreendidas entre os 21 e 24 anos, cujo seguimento deverá ser semelhante à da população com citologia com lesão pavimentosa de alto grau (HSIL) entre os 21 e 24 anos, nas mulheres grávidas e nas mulheres na pós-menopausa.^{18,19,21}

Citologia HSIL

O risco de lesão CIN2+ é elevado. A maioria das mulheres com este resultado apresenta teste HPV positivo para os tipos de alto risco, mas mesmo quando o teste HPV é negativo, o risco de CIN2+ permanece elevado, pelo que o teste HPV reflexo não está recomendado. É recomendada a colposcopia imediata, num período inferior a 4 semanas e os achados colposcópicos vão influenciar o tipo de biópsia a efetuar: perante uma colposcopia adequada com junção escamo-colunar (JEC) visível, zona de transformação (ZT) tipo 1 ou 2 e achados colposcópicos anormais grau 1 ou 2, está recomendada a realização

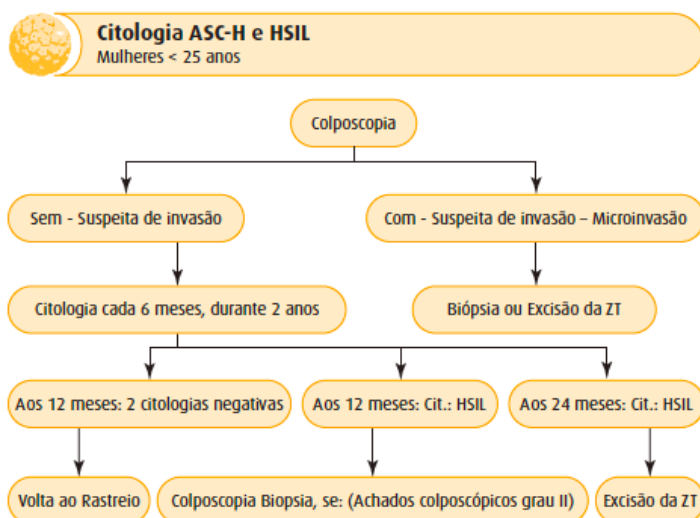
de biópsias das zonas mais suspeitas, se necessário múltiplas. É adequado o procedimento excisional, sem biópsia prévia, depois dos 25 anos. Se ZT tipo 3, está recomendado o estudo do endocolo.^{18,19,21}



Na discordância cito-colpo-histológica deve-se proceder à revisão dos exames e, se permanecerem alterados, pode-se realizar excisão ZT com finalidade diagnóstica, em mulheres com mais do que 25 anos ou deve optar-se pela vigilância com coteste aos 12 e 24 meses – se coteste negativo aos 12 e 24 meses, a mulher pode voltar ao rastreio populacional; se HPV positivo ou citologia <HSIL deve-se orientar para colposcopia e se citologia ≥ HSIL deve-se efetuar excisão ZT.^{18,21}

Nas mulheres entre os 21-24 anos é sempre recomendada a colposcopia. O tratamento imediato (“see and treat”) está contra-indicado. Considera-se adequado não efetuar biópsia imediata se, na colposcopia, a ZT for do tipo 1 ou 2, na ausência de sinais de invasão, se houver possibilidade de seguimento e com a concordância da doente, fazendo-se, então vigilância a cada 6 meses, durante 24 meses, com citologia e colposcopia – com dois resultados negativos consecutivos pode retornar ao rastreio preconizado para o seu grupo etário. A biópsia está recomendada em qualquer altura, se se constatar agravamento dos achados colposcópicos ou se aos 12 meses persistirem achados colposcópicos grau 2 ou citologia HSIL – se for efetuado o diagnóstico de CIN1, não está indicado o seu tratamento e se for diagnosticado CIN2 ou 3 ainda assim, a adolescente pode ser mantida em vigilância no caso de lesão pequena. Se aos

24 meses persistirem achados colposcópicos grau 2 ou citologia HSIL está recomendada a excisão da ZT.²¹



Nas mulheres grávidas continua estar recomendada a colposcopia. As biópsias devem ser evitadas, mas na presença de achados colposcópicos grau 2 é adequada a sua realização. Se não tiver sido realizada biópsia ou se efetuada e com histologia \leq CIN3, está recomendado o seguimento com citologia e colposcopia a cada três meses e biópsia, se suspeita de agravamento da lesão. O estudo do endocolo está contraindicado e um procedimento excisional só está recomendado se existir forte suspeita de lesão invasiva oculta. Depois da 6ª semana após o parto deve proceder conforme preconizado para a mulher não grávida.²¹

Citologia AGC

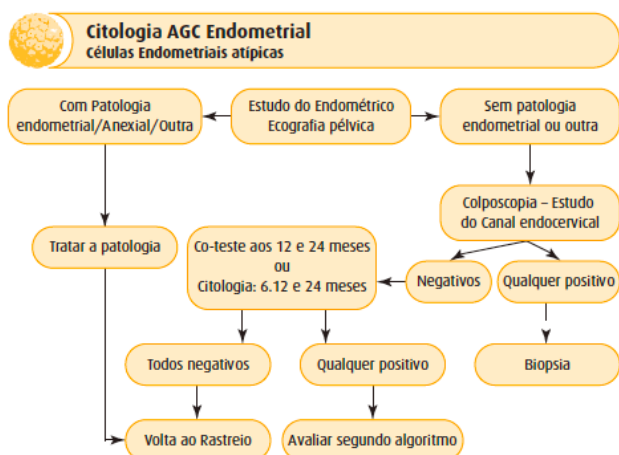
As células glandulares atípicas (AGC) estão presentes em 0,2% das citologias e podem estar relacionadas com patologia benigna uterina como pólipos, hiperplasia microglandular e metaplasia, mas o risco de neoplasia é significativo (adenocarcinoma do endométrio, colo, ovário, trompas ou de outras localizações).²¹

No consenso prévio, a colposcopia era recomendada em todos os casos. Atualmente, a colposcopia é recomendada em todas as citologias AGC exceto nas células endometriais atípicas.^{20, 21}

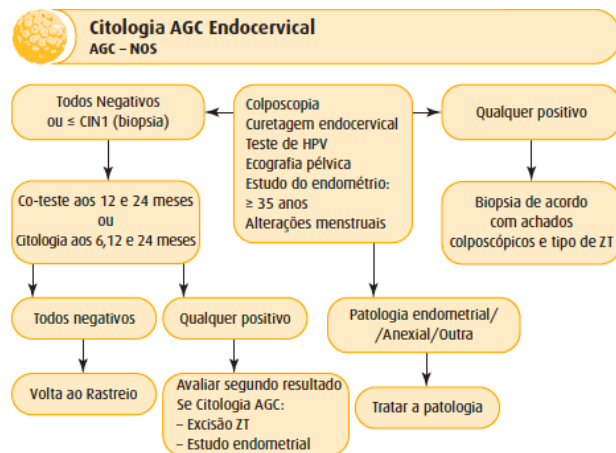
O teste HPV reflexo deve ser realizado em todos os casos, sendo que um valor negativo não exclui doença cervical, mas se positivo identifica mulheres com maior risco de cancro endometrial.^{18,21}

Células endometriais atípicas

Deve-se, em primeiro lugar, avaliar a cavidade endometrial com biópsia do endométrio e estudo do endocolo e excluir patologia anexial através de ecografia pélvica. Na ausência de patologia endometrial ou outra, está recomendada a colposcopia. Se colposcopia satisfatória e negativa é recomendado repetir coteste aos 12 e 24 meses ou citologia aos 6, 12 e 24 meses, se o teste HPV não estiver disponível. No consenso anterior apenas se realizava preferencialmente o coteste aos 12 meses ou citologia aos 6 e 12 meses.^{18,21}



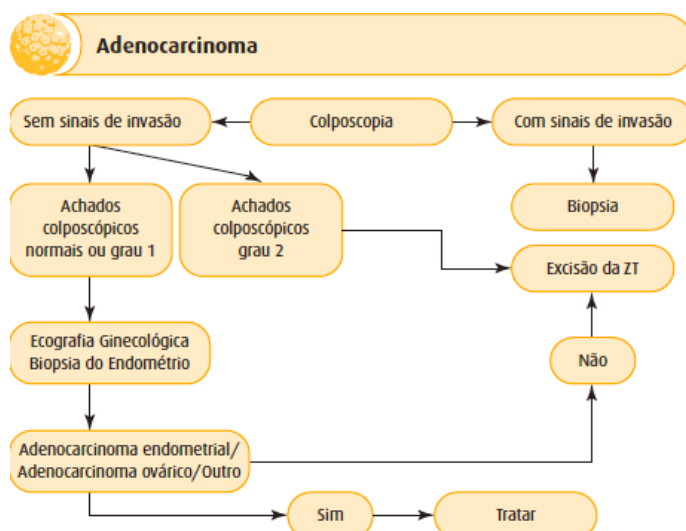
Células glandulares atípicas: endocervicais, endometriais, não especificadas (AGC-NOS)



Novamente constatamos uma atitude menos interventiva e a vigilância foi alargada, sendo no consenso anterior apenas até aos 12 meses e, atualmente, é até aos 24 meses.^{18,20,21}

Adenocarcinoma

No Consenso de 2011, no caso de ausência de invasão, fazia-se sempre conização com estudo do colo restante, mas atualmente depende do grau dos achados colposcópicos: se grau 2 faz-se a excisão da ZT, mas se grau 1, inicialmente realiza-se ecografia ginecológica e biópsia do endométrio para excluir adenocarcinoma endometrial ou do ovário ou outro e, na sua ausência é que se realiza a excisão da ZT.^{20,21}

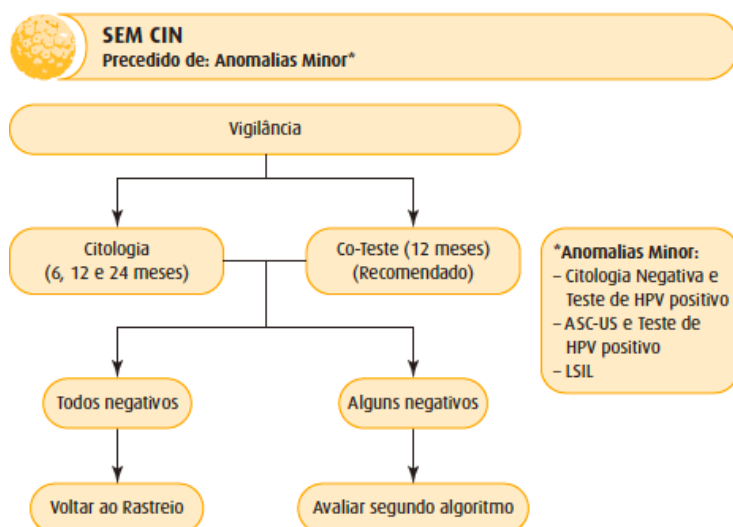


Atuação face a diagnóstico histológico de CIN 1

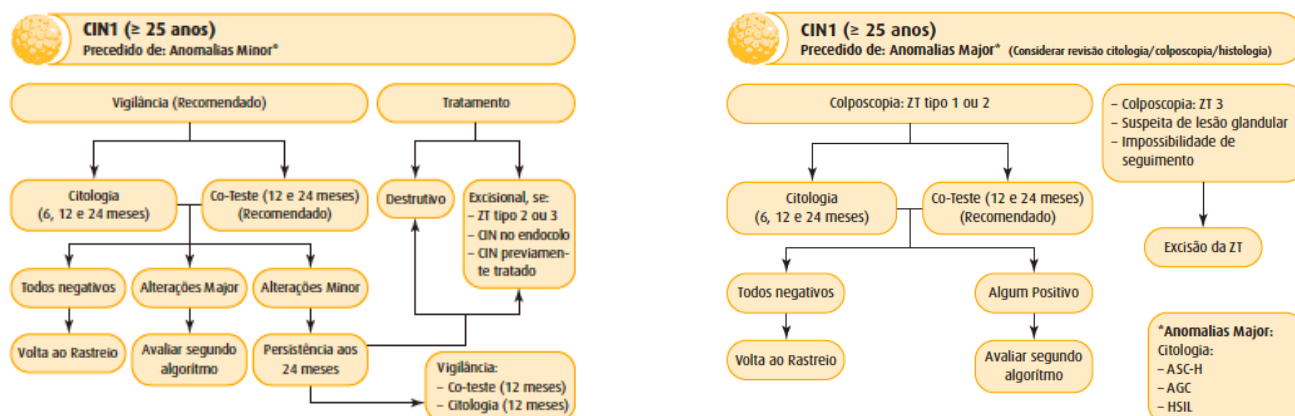
A neoplasia intraepitelial de baixo grau (CIN 1) é uma manifestação histológica da infecção HPV e a taxa de regressão destas lesões é elevada, especialmente em mulheres jovens. A história natural de CIN 1 é similar à história natural das alterações citológicas AUC-US e teste HPV positivo e das alterações LSIL, sendo o risco de CIN2+ aos 5 anos igual. As anomalias *minor* como a citologia negativa e teste de HPV positivo ou a citologia ASC-US e teste de HPV positivo ou a citologia LSIL, mesmo sem documentação de CIN, merecem vigilância dado o risco acrescido de CIN3+.²¹

A citologia inicial define o risco de progressão para CIN 3 associado ao diagnóstico histológico de CIN 1. Quando uma lesão \leq CIN 1 é diagnosticada após citologia ASC-US ou LSIL, o risco de CIN 3+ ao fim de 5 anos é 3,8%, mas se o diagnóstico de CIN 1 é subsequente de citologia HSIL, o risco de CIN 3+ aos 5 anos aumenta para 15%.^{19,21}

A orientação inicial de CIN1 diagnosticado em curetagem endocervical era a excisão da ZT. Atualmente, dadas as altas taxas de regressão destas lesões, assim como o reconhecimento da frequente contaminação exocervical e sabendo o baixo risco de progressão para CIN 2+ está recomendada a sua vigilância.²¹

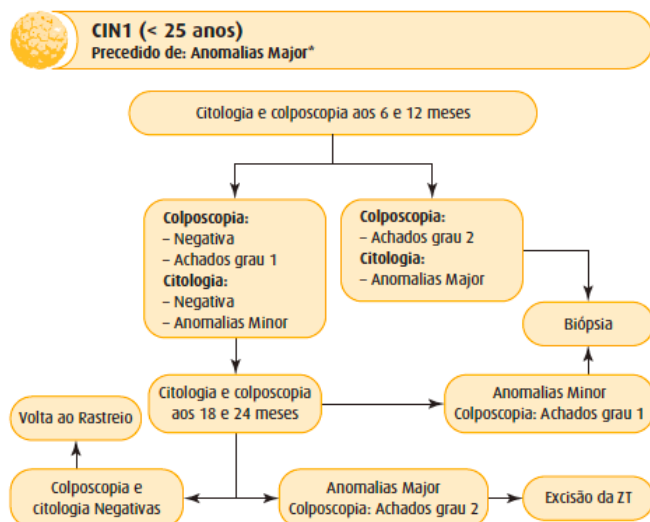


No caso de CIN1 em mulheres com idade igual ou superior a 25 anos, a atitude do clínico varia conforme é precedido de lesões *minor* ou *major*.



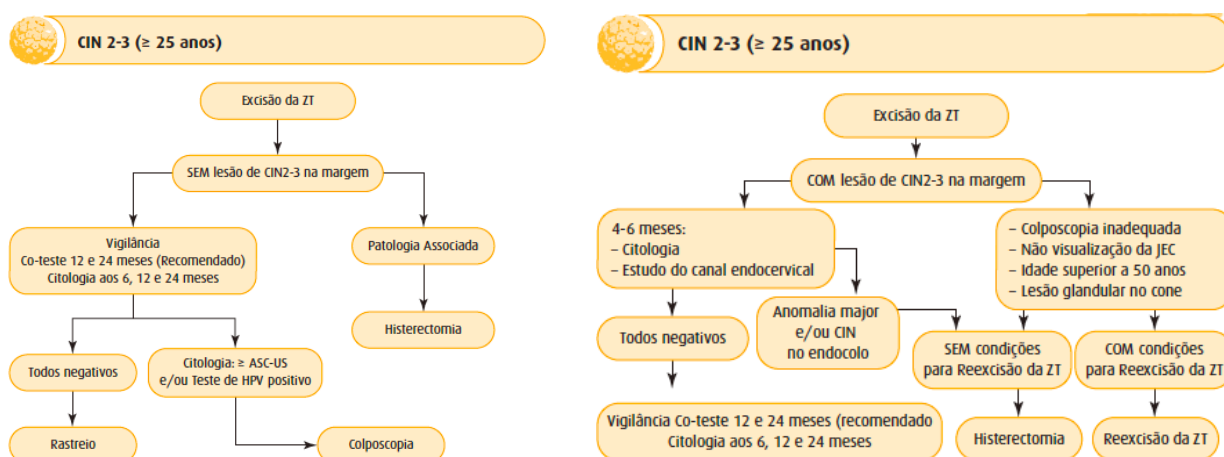
Nas mulheres com menos que 25 anos, o algoritmo, no caso de precedência de lesões *minor*, mantém-se em relação ao publicado no consenso de 2011, com realização de citologia aos 12 e 24 meses e se ambas negativas a adolescente volta ao rastreio, se mantém alteração *minor* aos 24 meses ou se alteração *major* aos 12 meses é recomendada a realização de colposcopia.²¹

No novo consenso é acrescentado o algoritmo no caso de mulheres com menos de 25 anos com diagnóstico histológico de CIN 1 precedido de alterações *major*, uma vez que o risco de progressão para CIN 2+ é superior e a atitude deve ser distinta.²¹

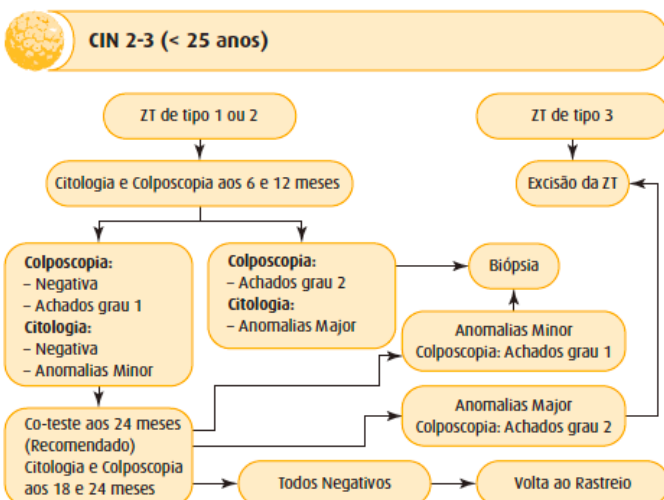


Atuação face a diagnóstico histológico de CIN 2 e CIN 3

O risco de progressão das lesões CIN 2 e CIN 3 é elevado, pelo que está aconselhado o seu tratamento. O tratamento do CIN 2 e CIN 3 passa por conização nos dois consensos, mesmo com ZT tipo 1, o que tem a vantagem de permitir confirmar o diagnóstico, excluir doença glandular e doença invasiva oculta e permite a avaliação das margens cirúrgicas. Entre os dois consensos varia a vigilância, consoante as margens livres ou não.^{19,20,21}



Nas mulheres com menos de 25 anos, o novo consenso defende uma ação menos interventiva, em relação a consenso de 2011. Em 2011, se havia persistência de alterações citológicas recomendava-se a conização aos 24 meses. Atualmente depende dos achados, como ilustrado no organigrama seguinte.^{20,21}



Conclusão

O presente trabalho permitiu-me um maior entendimento da epidemiologia, ciclo de vida, virulência, história natural e ligação a patologia oncológica do vírus HPV, bem como apreender noções sobre as recomendações da vacinação e sobre as diferentes técnicas de rastreio e sua correta interpretação e importância da apresentação dos resultados, ao mesmo tempo que me possibilitou conhecer o estado da arte e a correta atuação face a diferentes resultados citológicos, em Portugal e noutros países. Acresce que essa atuação evoluiu no sentido de ser menos interventiva, com o intuito de não lesar as doentes sem benefício, evitando o sobretratamento das mesmas.

Os países industrializados têm beneficiado do rastreio para a prevenção do cancro cervical altamente eficiente nas últimas décadas, no entanto esta intervenção vital continua inacessível a milhões de mulheres em países subdesenvolvidos, nos quais o peso da doença é maior. Urge o aumento do investimento nas infraestruturas básicas do serviço de saúde e na vacinação profilática, sem desprezar as oportunidades sem precedentes para explorar avanços científicos e tecnológicos no rastreio e tratamento de lesões do HR-HPV e de os adaptar para serem aplicados em grande escala, bem como saber que procedimentos não-cirúrgicos para tratar CIN e outras lesões HR-HPV têm revelado resultados encorajadores em ensaios clínicos de vacinas terapêuticas e agentes antivirais e, por fim, que a sequenciação de nova geração para caracterizar o ambiente microbial da vagina está a começar a ser um ponto importante dos fatores do hospedeiro que influenciam a história natural das infeções por HPV.

Referências Bibliográficas

1. Castle P. The life cycle, natural history, and immunology of human papillomaviruses. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. http://www.uptodate.com/contents/the-life-cycle-natural-history-and-immunology-of-human-papillomaviruses?source=search_result&search=The+life+cycle%2C+natural+history%2C+and+immunology+of+human+papillomaviruses&selectedTitle=1%7E150. Published April 2015. Accessed January 14, 2017.
2. Palefsky J. Epidemiology of human papillomavirus infections. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-human-papillomavirus-infections?source=search_result&search=Epidemiology+of+human+papillomavirus+infections&selectedTitle=1%7E150. Published March 2016. Accessed January 14, 2017.
3. Félez-Sánchez M, Vergara M, de Sanjosé S, et al. Searching beyond the usual papillomavirus suspects in squamous carcinomas of the vulva, penis and head and neck. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. 2016;45:198-204. doi:10.1016/j.meegid.2016.09.003.
4. Hellner K, Dorrell L. Recent advances in understanding and preventing human papillomavirus-related disease. *F1000Research*. 2017;6. doi:10.12688/f1000research.9701.1.
5. Palefsky J, Cranston R. Virology of human papillomavirus infections and the link to cancer. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. http://www.uptodate.com/contents/virology-of-human-papillomavirus-infections-and-the-link-to-cancer?source=search_result&search=Virology+of+human+papillomavirus+infections+and+the+link+to+cancer&selectedTitle=1%7E150. Published May 2015. Accessed January 14, 2017.
6. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primer*. 2016;2:16086. doi:10.1038/nrdp.2016.86.
7. Schmidt D. [Modern biomarkers for precancerous lesions of the uterine cervix : Histological-cytological correlation and use]. *Pathol*. 2016;37(6):534-541. doi:10.1007/s00292-016-0231-3.
8. Kriegsmann M, Wandernoth P, Lisenko K, et al. Detection of HPV subtypes by mass spectrometry in FFPE tissue specimens: a reliable tool for routine diagnostics. *J Clin Pathol*. 2017;70(5):417-423. doi:10.1136/jclinpath-2016-204017.
9. Gao G, Smith DI. Human Papillomavirus and the Development of Different Cancers. *Cytogenet Genome Res*. 2016;150(3-4):185-193. doi:10.1159/000458166.

10. Park IU, Introcaso C, Dunne EF. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2015;61 Suppl 8:S849-855. doi:10.1093/cid/civ813.
11. Wentzensen N, Arbyn M, Berkhof J, et al. Eurogin 2016 Roadmap: how HPV knowledge is changing screening practice. *Int J Cancer.* 2017;140(10):2192-2200. doi:10.1002/ijc.30579.
12. Immunization Expert Work Group, Committee on Adolescent Health Care. Committee Opinion No. 704: Human Papillomavirus Vaccination. *Obstet Gynecol.* 2017;129(6):e173-e178. doi:10.1097/AOG.0000000000002052.
13. Signorelli C, Odone A, Ciorba V, et al. Human papillomavirus 9-valent vaccine for cancer prevention: a systematic review of the available evidence. *Epidemiol Amp Infect.* April 2017:1-21. doi:10.1017/S0950268817000747.
14. Haeussler K, Marcellusi A, Mennini FS, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Universal Human Papillomavirus Vaccination Using a Dynamic Bayesian Methodology: The BEST II Study. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2015;18(8):956-968. doi:10.1016/j.jval.2015.08.010.
15. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer.* April 2017. doi:10.1002/ijc.30716.
16. Rousselín A, Dion L, Racin A, Lavoué V, Levêque J, Nyangoh Timoh K. [Pap smear before 25 years old]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2017;45(5):309-315. doi:10.1016/j.gofs.2017.03.003.
17. Guo M, Khanna A, Wang J, et al. Three-year risk of high-grade CIN for women aged 30 years or older who undergo baseline Pap cytology and HPV co-screening. *Cancer.* May 2017. doi:10.1002/cncy.21877.
18. Feldman S, Goodman A, Peipert J. Screening for cervical cancer. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. http://www.uptodate.com/contents/screening-for-cervical-cancer?source=search_result&search=Screening+for+cervical+cancer&selectedTitle=1%7E150. Published April 2017. Accessed April 2017.
19. Wright J. Cervical intraepithelial neoplasia: Terminology, incidence, pathogenesis, and prevention. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. http://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-terminology-incidence-pathogenesis-and-prevention?source=search_result&search=Cervical+intraepithelial+neoplasia+Terminology%2C+incidence%2C+pathogenesis%2C+and+prevention&selectedTitle=1%7E50. Published April 2017. Accessed April 2017.

20. Moutinho J, Pacheco A, Pedro A, et al. Consenso sobre Infecção HPV e Lesões Intraepiteliais do Colo, Vagina e Vulva. Março de 2011. Sociedade Portuguesa de Ginecologia.
21. Moutinho J, Vitorino A, Pacheco A, et al. Consenso sobre infecção HPV e neoplasia intraepitelial do colo vulva e vagina. Fevereiro de 2014. Sociedade Portuguesa de Ginecologia.